THROMBOZYTENZAHLEN BEI GESUNDEN UND ADAPTATIONSGESTÖRTEN FRÜHGEBORENEN

Richard Hampe

1971

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. K. Betke

Thrombozytenzahlen bei gesunden und adaptationsgestörten Frühgeborenen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Richard Hampe

aus München

München 1971

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München.

Berichterstatter : Prof. Dr. K. Riegel

Mitberichterstatter : Prof. Dr. K. Betke

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.6.1971

UNIV. LEIDEN BIBL.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung und Fragestellung	3
Untersuchte Kinder	6
Methodik	7
Kritik der Methode	8
Untersuchungsergebnisse und deren Diskussion	9
Zusammenfassung	15
Anhang	16
Tabellen	17
Graphische Darstellungen	23
Literatur	29

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546003_0006

Einleitung und Fragestellung

Im Gegensatz zum Erwachsenen, bei dem man ziemlich genau über das Verhalten der Thrombozyten im gesunden und kranken Zustand informiert ist, sind bisher wenige gezielte Untersuchungen davon bei Neugeborenen, speziell Frühgeborenen durchgeführt worden.

Eine der ersten Arbeiten (MERRITT and DAVIDSON) ist die von MC LEAN und CAFFEY (1925), die bei zehn Säuglingen im Alter von zwei bis neun Wochen Thrombozytenzahlen zwischen 152000 und 358000/mm^3 Blut fanden. ARDITI (1958) erhielt bei 117 Kindern im Alter von ein bis 89 Tagen Plättchenwerte zwischen 43000 und 421000/mm^3 Blut, BEIS (1960) in seiner Arbeit über 15 Frühgeborene im Alter von zwei bis 61 Tagen Werte zwischen 142000 und 439000/mm^3 Blut. 1964 erschien eine Arbeit von MEDOFF, in der er über 26 Frühgeborene berichtet, die innerhalb der ersten fünf Lebenstage Thrombozytenwerte von 31000 bis 197000/mm^3 Blut aufzeigten. Er trennte Frühgeborene unter 1700 g Geburtsgewicht, bei denen die Plättchenzahl zwischen dem 10. und 20. Lebenstag unter 50000/mm^3, teilweise sogar unter 25000/mm^3 Blut lag, von Frühgeborenen über 1700 g Geburtsgewicht, die alle nach dem 10. Tag Werte über 100000/mm^3 besaßen. Diese Untersuchungsergebnisse konnten von FOGEL et. al. (1968) nicht bestätigt werden. Sie erhielten bei 73 gesunden Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2200 g Thrombozytenwerte, die mit denen von Erwachsenen vergleichbar waren. Nur vier der untersuchten Kinder wiesen eine Thrombozytopenie auf, d.h. eine Thrombozytenzahl unter 100000/mm^3 Blut.

Wie man sieht, sind die Angaben widersprüchlich. Ich hatte die Aufgabe, bei einzelnen Frühgeborenen die Thrombozyten fortlaufend zu bestimmen und nach Faktoren zu suchen, die möglicherweise einen Einfluß auf diese Werte haben. Zu diesem Zweck wurden die untersuchten Kinder in zwei Kollektive unterteilt: Eine Gruppe war als "gesund" anzusehen, d.h. diese Kinder zeigten keine erkennbaren Störungen in der Neugeborenen-Periode, die andere Gruppe umfaßt

die Kinder mit gestörter Anpassung an extra-uterine Bedingungen.

Bevor die Untersuchungsergebnisse dargestellt werden, erscheint eine Übersicht über die Funktion und Bedeutung der Thrombozyten angebracht.

Die komplexe Funktion des Blutplättchens zeigt sich vor allem in drei Bereichen (BEGEMANN, 1970): Es hat eine wichtige Aufgabe im System der Blutgerinnung, ist Speicherorgan von biogenen Aminen und nimmt an den Abwehrvorgängen des Organismus teil. Dieser Funktion wird der Thrombozyt durch Wirkstoffe gerecht, die man einerseits in die endogenen Plättchenfaktoren, andererseits in die aus dem Plasma stammenden und an das Blutplättchen adsorbierten Substanzen unterteilt (STAMM, 1962).

Bei der Koagulation des Blutes fungieren die Thrombozyten sowohl durch Abgabe von Gerinnungsfaktoren als auch zellulär bei der Bildung des Blutpfropfens. Betrachtet man das Gerinnungsschema, so sieht man den vom Thrombozyten abgegebenen Plättchenfaktor 3 in aktivierter Form innerhalb der Vorphase der Blutgerinnung des "intrinsic system" in Erscheinung treten. Er ist als Aktivator des Faktors VIII bei der Bildung von Blut-Thromboplastin nötig. Die "Aktivierung" des Thrombozytenfaktors wird physiologisch durch Thrombin und Kollagen hervorgerufen, kann aber auch durch Immunkomplexe oder phagozytierbare Partikel erfolgen. In der 1. Phase der Blutgerinnung beschleunigt der aktivierte Plättchenfaktor 1 die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, welches nun die "viskose Metamorphose" der Thrombozyten auslöst. Darunter versteht man die Zusammenfassung aller morphologischen, biochemischen und physiologischen Veränderungen der Plättchen, die sich hauptsächlich durch Aggregation, Freisetzung von Gerinnungsfaktoren und biologisch aktiven Aminen, Abbau von Adenosintriphosphat (ATP) zu Adenosindiphosphat (ADP)- welches die Aggregation weiterer Thrombozyten anregt - und Aktivierung von Thrombosthenin (= Retraktozym) äußert. Die Aufgabe des Plättchenfaktors 2 ist die Beschleunigung der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, die des Plätt-

chenfaktors 4 die Neutralisation der Wirkung von Heparin. Bei den aus dem Plasma stammenden, an Thrombozyten adsorbierten Stoffen sind vor allem Prothrombin, Antifibrinolysin und die Gerinnungsfaktoren I, V und VII - X zu nennen (SMITH, 1966).

Der Aufbau des hämostatischen Pfropfens durchläuft drei Stadien (HUGUES, 1959): Das erste Stadium wird durch die Adhäsion der Plättchen an der beschädigten Gefäßinnenwand bestimmt, im zweiten Stadium findet die durch Kollagen und Thrombin ausgelöste visköse Metamorphose statt. Im letzten Stadium wird das lose Plättchenaggregat durch das kontraktile System der Thrombozyten - aktiviertes Thrombosthenin - retraktiert und durch umgebendes Fibrin an die Verletzungsstelle fixiert.

Neuere Untersuchungen (LÜSCHER, 1967) lassen vermuten, daß die Blutplättchenbei dem physiologischen Alterungs- und Abnützungsprozeß des Gefäßendothels durch Bildung kleinster "Mikroaggregate" die Entstehung eines "locus minoris resistentiae" verhindern.

Bei der Speicherung von biogenen Aminen handelt es sich vorwiegend um 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin), Adrenalin und Noradrenalin, während Histamin nach Untersuchungen von TRANZER (1966) im Gegensatz zu verschiedenen Tierarten im menschlichen Thrombozyten nicht vorkommt. Die Bedeutung dieser Speicherfunktion ist bisher noch nicht geklärt, sieht man von der bekannten gefäßaktiven Wirkung der Substanzen an der Endstrombahn ab.

Wie schon oben erwähnt, können Blutplättchen inerte Partikel sowie Mikroorganismen oder Antigen-Antikörper-Komplexe phagozytieren, wodurch die visköse Metamorphose und ein dadurch bedingtes Absinken der Thrombozyten im Blut hervorgerufen werden kann. Wegen dieser Eigenschaft spricht man bei ihnen auch vom "schwimmenden retikuloendothelialen System".

Untersuchte Kinder

Es wurden 22 Neugeborene im Alter von wenigen Lebensstunden bis 21 Tagen untersucht, die auf der Frühgeborenenabteilung der Universitätskinderklinik München lagen. Das Geburtsgewicht betrug zwischen 850 g und 4100 g, die Verteilung der Geschlechter war zufällig: Neun weibliche und 13 männliche Säuglinge. Unter Berücksichtigung des APGAR-Score, des Geburtsgewichtes, der klinischen Diagnose und des postnatalen Verlaufs waren 13 "gesunde" Frühgeborene (davon sechs "small-for-date-Kinder"), die restlichen neun (darunter ein "small-for-date-Kind") wurden als "adaptationsgestört" angesehen. Die Versorgung der Kinder war standardisiert: Sie kamen bei Einlieferung in einen Inkubator, dessen externe Wärmezufuhr eine Rektaltemperatur von 36,5-37°C und dessen Sauerstoffkonzentration einen arteriellen O_2-Partialdruck von 50-90 Torr gewährleisten sollte. Sie erhielten parenteral Glukose (7,5 g/kg·die), Kalzium (90 mg/kg·die, maximal 270 mg/die) und Wasser (150 ml/kg·die) zugeführt, ferner einmal Konakion (1 mg) intramuskulär. Lag ein Nabelkatheter länger als 48 Stunden oder besaß das Kind eine Infektion (bei drei Neugeborenen), wurden Antibiotika in entsprechender Dosierung appliziert. Bei Nachweis einer Acidämie war das Bikarbonatdefizit auszugleichen.

Unter den Kindern befindet sich ein Zwillingspaar und zwei sind von Müttern mit einer Nephropathie. Drei Kinder verstarben innerhalb der ersten fünf Tage. Die klinischen Daten der gesunden Frühgeborenen sind in Tabelle II, die der adaptationsgestörten Frühgeborenen in Tabelle III zusammengefaßt.

Bei sieben Neugeborenen wurden Vergleichsmessungen von Thrombozyten in venösem und kutanem Blut erstellt, außerdem zwei Mehrfachbestimmungen von Plättchen bei Erwachsenen. Die erhaltenen Werte sind in Tabelle IV aufgeführt.

Methodik

Mit Hilfe einer Injektionskanüle wurde dem Kind wenige Tropfen Blut aus einer Kopf-, Arm- oder Beinvene entnommen; vereinzelt kam auch arterielles Blut zur Verwendung. Es wurde sogleich in eine Leukozytenpipette aufgezogen und mit 3 %iger Novokainlösung in einem Verhältnis 1:10 vermischt. Nach einer Hämolysedauer von ca. 15 Minuten, in der die Pipette mehrmals geschüttelt wurde, wurde die NEUBAUER-Zählkammer nach Verwerfen der ersten drei Tropfen beschickt. Dann kam sie wiederum ca. 15 Minuten lang in eine feuchte Kammer; in dieser Zeit konnten die Thrombozyten sedimentieren. Danach erfolgte die Zählung der Plättchen unter einem Phasenkontrastmikroskop (ZEISS OPTON, Objektiv 40 Ph, Okular 8x) mit Hilfe eines kleinen, manuell zu bedienenden Zählapparates. Alle Quadrate der Zählkammer wurden ausgewertet.

Das kutane Blut gewann man durch einen Stich mit einer Hämostilette in die Ferse des Frühgeborenen. Nach Wegwischen des ersten Bluttropfens wurde das Blut in eine Leukozytenpipette aufgesogen und wiederum mit 3 %iger Novokainlösung verdünnt. Die Zählung geschah unter den gleichen Bedingungen wie bei venösem Blut.

Die erste Messung der Thrombozytenzahl erfolgte innerhalb der ersten sechs Lebensstunden, die weiteren in Abständen von einem bis mehreren Tagen.

Klinische Werte wie pH, pO_2 und pCO_2 wurden in einem pH/gasanalyzer 113 S1 der Instrumentation Laboratories (Boston/Mass.) bei 37°C gemessen, wobei die Eichung einerseits bei Bestimmung des O_2- und CO_2-Partialdruckes durch Gase bekannter Zusammensetzung (Gasmischpumpe WÖSTHOFF) und andererseits bei der pH-Bestimmung durch zwei Pufferlösungen vorgenommen wurde. Die Berechnung der effektiven in vivo-Werte wurde unter Berücksichtigung der Temperaturdurchgeführt (SEVERINGHAUS (1961), ROSENTHAL (1948)).
Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe eines Elektronenrechners DIEHL (Nürnberg) Combitron S.

Kritik der Methode

Es ist schwierig, einheitliche und optimale Untersuchungsbedingungen zu schaffen.

1) Um den subjektiven Zählfehler zu ermitteln, wurden zwei Mehrfachbestimmungen von Thrombozyten aus Erwachsenenblut vorgenommen. BRECHER (1953) stellte fest, daß bei einer Einzelzählung von Blutplättchen aus venösem Blut der Fehler ± 11 % beträgt, durch mehrmalige Bestimmung jedoch niedriger wird. Bei kapillärem Blut liegt der Fehler der Einzelbestimmung bedeutend höher (24 %), der Durchschnitt der Thrombozytenwerte gegenüber dem in venösem Blut ist aber insgesamt niedriger (2,5 %). Neuerdings wurde durch GREBE (1969) gezeigt, daß bei einer Auswertung mit Hilfe eines COULTER-Counters die Streuung sogar auf ± 3 % sinken kann.
2) Die Benutzung einer geeichten Leukozytenpipette ist selbstverständlich. Eine potimale Genauigkeit der entnommenen Blut- und Novokainmenge ist dennoch kaum erreichbar. Durch die Verdünnung entsteht ein zusätzlicher Fehler, der bei der Berechnung der Thrombozytenzahl in einem Kubikmillimeter Blut eine erhebliche Rolle spielen dürfte. Auch ist anzunehmen, daß sich Plättchen bei der Blutentnahme durch ihre Haftfähigkeit an die Wandung der Injektionsnadel und auf dem Uhrglasschälchen festsetzen und somit den "wahren" Thrombozytenwert vermindern.
3) Fehlerursachen der Zählkammer:
   a) Fertigungsfehler:
      Die Genauigkeit der Rillentiefe wird von den Herstellern meist mit ± 5 % angegeben. Untersuchungen (KLEINE, 1960) haben aber gezeigt, daß der Fehler höher liegt, manchmal sogar bis zu ±10 %. Die genaue Rillentiefe wird unter Zuhilfenahme eines Spektrographen gemessen.
   b) Auflagefehler des Deckglases:
      Die Deckgläschen liegen oftmals nicht gleichmäßig fest und plan auf. Um diesen Mißstand auf ein Mini-

mum zu beschränken, legt man stärkere Deckgläser derart auf die Zählkammer, daß ein großer Teil der Fläche silbrig glänzend erscheint und ein bis zwei NEWTONsche Ringe entstehen. Dadurch wird der Keilwinkel zwischen der Kammer und dem Deckglas so klein, daß die effektive Schichttiefe nicht mehr als ein Prozent über dem Sollwert liegt.

c) Lokaler Verteilungsfehler:
Dieser hängt von der Art der Beschickung ab (Richtung, Geschwindigkeit, Überfüllung usw.).

4) Um den statistischen Fehler gering zu halten, wurden alle Quadrate der Zählkammer ausgewertet und nicht, wie in der Praxis üblich, fünf Quadrate in der Diagonalen.

5) Einflüsse des Zeitpunktes der Blutentnahme, der Temperatur u.ä. wurden nicht näher untersucht.

Untersuchungsergebnisse und deren Diskussion

Die Meßergebnisse und berechneten Werte sind in den Tabellen I und IV-VI wiedergegeben und in den Abbildungen 1-6 graphisch dargestellt.

A) Bestimmung des subjektiven Zählfehlers:
Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombozyten lauten für die eine Gruppe a) $\bar{x}$ = 150240/mm^3 ($S_{\bar{x}}$: 1318), für die andere Gruppe b) $\bar{x}$ = 249760/mm^3 ($S_{\bar{x}}$: 9670). (Tab. IV)
Bei diesen beiden Bestimmungen betrug die mittlere Standardabweichung 5,1 bzw. 8,2 %. Dieses Ergebniss stimmt mit den Untersuchungen von BRECHER überein (s. oben).

B) Vergleich der Plättchenzahl in venösem und kutanem Blut:
Der Mittelwert der Thrombozyten in kutanem Blut ($\bar{x}$ = 196994/mm^3; $S_{\bar{x}}$: 25500) liegt um 2,1 % tiefer als der in venösem Blut ($\bar{x}$ = 201156/mm^3; $S_{\bar{x}}$: 24410). Die Regression hat die Gleichung:

Venöser Plättchenwert/mm^3 Blut (Y) = 1,0067 · kutaner Plättchenwert/mm^3 Blut (X) + 2856. (Tab. IV, Abb. 1)

Auch hier findet sich eine Übereinstimmung der Ergebnisse mit denen von BRECHER. Die Ursache wird wahrscheinlich in einem Verlust der Thrombozyten durch Mikroaggregation in der punktierten Wunde zu suchen sein. Man kann aber aus diesem Befund nicht schließen, daß in kutanem Blut allgemein weniger Blutplättchen zirkulieren als in venösem.

C) Thrombozyten bei gesunden Frühgeborenen:

Die untersuchten Kinder hatten alle einen APGAR-Score = 6 und außer einem termingerecht geborenen Kind (3420 g) ein Geburtsgewicht unter 2501 g.

Die Auswertung der Plättchen in einem Kubikmillimeter Blut ergab für die Zeit der dritten bis sechsten Lebensstunde einen Mittelwert von 138546/mm^3, 24 Stunden später 153809/mm^3, für den dritten bis fünften Tag 173600/mm^3, für den sechsten bis achten Tag 213525/mm^3, für den 10. bis 14. Tag 379680/mm^3 und für den 15. bis 21. Tag 340669/mm^3. (Tab. I)

Tabelle I:

Mittelwerte, mittlere Abweichung der Einzel- und Mittelwerte gesunder Frühgeborener.

Zeit	6	24	3–5	6–8	10–14	15–21
	Stunden			Tage		
Mittelwert der Thrombozyten/mm^3 Blut	138546	153809	173600	213525	379680	340669
Individualabweichung	63027	58926	79965	116314	135362	83669
Standardabweichung des Mittelwertes	17480	17750	19991	29074	42836	23241
Anzahl der Messungen	13	11	16	16	10	13

Die graphische Darstellung zeigt einen kontinuierlichen Anstieg der Thrombozyten von den ersten Lebensstunden

bis zum achten Tag, dann erfolgt eine erhebliche Steigung in der Zeit vom 10. bis 14. Tag und danach wieder ein Abfall auf Werte um 340000/mm^3. (Abb. 2-4)

Von diesen 13 gesunden Frühgeborenen zeigten sechs bei Beginn oder während der Untersuchung einen Thrombozytenwert unter 100000/mm^3 Blut. Eine physiologische Thrombozytopenie in der zweiten bis dritten Lebenswoche bei kleinen Frühgeborenen, wie sie MEDOFF konstatierte und schon von FOGEL et al. verneint wurde, konnte auch ich demnach nicht feststellen. Nach dem 10. Tag wurde bei keinem der untersuchten Neugeborenen eine Thrombozytenzahl von weniger als 100000/mm^3 Blut gefunden. Von den insgesamt 14 Kindern, die eine Thrombozytopenie aufwiesen, fand sich diese bei neun direkt nach der Geburt, bei den restlichen innerhalb der nächsten sieben Tage. Insofern wäre eine Thrombozytopenie in der ersten Lebenswoche zu diskutieren, statistisch bietet diese Arbeit dafür jedoch zu wenig Anhaltspunkte.

Blutungen traten weder bei den gesunden noch bei adaptationsgestörten Frühgeborenen auf. Auch bei zwei der verstorbenen Kinder konnte die Sektion keine Blutung aufdecken, beim dritten wurde keine Sektion durchgeführt.

Auch die Ergebnisse von FOGEL konnten nicht bestätigt werden, wie aus Abbildung 4 hervorgeht. Während die von ihm erstellten Kurven gesunder Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht unter bzw. über 1700 g einen fast horizontalen Verlauf um die Thrombozytenwerte von 200000 bis 220000/mm^3 in der Dauer von drei Wochen zeigen, steigt die Mittelwertkurve der von mir untersuchten Kinder innerhalb der ersten Woche gleichmäßig an, dann folgt eine stärkere Steigung in der zweiten Lebenswoche und darauf ein Zurückgehen auf niedrigere Werte in der dritten Woche. Ob dieses Verhalten als Überproduktion im Gefolge eines vorherigen Mangels an Thrombozyten zu deuten ist - eventuell durch erhöhten Verbrauch während oder nach der Geburt bedingt - müssen

weitere Forschungen, insbesondere Bestimmungen von Plättchenfaktoren und Serotonin zeigen, die heute aber noch nicht mit Mikromethoden möglich sind.

D) Thrombozyten bei adaptationsgestörten Frühgeborenen:

Bei sieben Kindern lagen die APGAR-Werte post partum unter 6, zwei Kinder hatten einen APGAR-Wert von 10. Das Geburtsgewicht war ebenfalls bei sieben unter 2501 g, bei einem Kind betrug es 2600 g, bei einem anderen 4100 g.

Die Einzelwerte der Thrombozyten sind in Tabelle V aufgeführt, in Abbildung 2 und 3 graphisch dargestellt.

Von diesen neun adaptationsgestörten Neugeborenen hatten acht im Verlauf der Untersuchung eine Thrombozytopenie; der niedrigste Wert betrug 15900/mm^3 Blut. Drei von ihnen verstarben innerhalb der ersten fünf Tage. Zwei davon hatten ein Geburtsgewicht unter 1200 g (850 g bzw. 1150 g), das dritte Kind ein Geburtsgewicht von 1950 g. Letzteres Frühgeborene (Nr. 20) ist von Interesse, da es am zweiten Lebenstag einen Plättchenwert von 271100/mm^3 Blut erreichte (1.Tag: 88200/mm^3), um am dritten Tag plötzlich auf 15900/mm^3 abzufallen. Der Allgemeinzustand war in den ersten beiden Tagen gut. Am dritten Tag stellte sich eine Verschlechterung der Atmung ein, sodaß eine Intubation und künstliche Beatmung nötig wurde. Das Röntgenbild zeigte kleinfleckige Infiltrationen beiderseits der Lunge im Sinne einer Bronchopneumonie. Der Puls stieg maximal auf 220/min., die Temperatur erreichte 39°C. Das Kind verstarb an Herz-Kreislauf-Versagen. Die Sektion bot keinen Anhalt für eine Sepsis.

Von den sechs anderen adaptationsgestörten Frühgeborenen verhielten sich fünf ähnlich den gesunden: In den ersten Tagen bestand eine mehr oder minder ausgeprägte Thrombozytopenie, danach stiegen die Zahlen langsam an. Zwei Verlaufskurven blieben die ganze Untersuchungszeit über unter den Werten der Durchschnittskurve.

Ein Frühgeborenes (Nr. 18) zeigte eine atypische Thrombozytenkurve. Der erste Wert liegt mit 205400/mm^3 schon hoch, doch bis zum neunten Tag steigerte er sich bis auf 483300/mm^3 Blut. Am 12. Tag fiel er ab auf 138500/mm^3, ist bis zum 17. Tag auf 155500/mm^3 leicht angestiegen, um dann binnen drei Tagen eine Plättchenzahl von 576200/mm^3 Blut zu erreichen. Vergleicht man diese Kurve mit dem klinischen Verlauf, so ist der 10. Tag von Bedeutung. An jenem Tag betrug die Leukozytenzahl 62000/mm^3, eine Lumbalpunktion ergab 21 segmentkernige Granulozyten. Es wurde eine bakterielle Konjunktivitis diagnostiziert; der Augenabstrich ergab Pseudomonas aeruginosa als Erreger. Im Weiteren Verlauf nahm die Leukozytenzahl ständig ab, sodaß sie am 22. Lebenstag nur noch 14100/mm^3 Blut betrug, während die Thrombozyten in der gleichen Zeit zunahmen. Die ganze Untersuchungsdauer hindurch lag das Frühgeborene in einem Inkubator und erhielt Sauerstoff (max. 50 % O_2); bis zum 14. Tag wurde zusätzlich zur Glukose- und Aminomel-Infusion Totocillin und Colistin zugeführt.

Der plötzliche Thrombozytenabfall kann sicherlich auf die bakterielle Infektion zurückgeführt werden, der folgende starke Anstieg ist als Antwort auf den hohen Verbrauch anzusehen. HATHAWAY (1968) fand in seiner Arbeit heraus, daß Kinder von Müttern mit hohem Risiko (Toxämie, vorzeitige Plazentalösung), mit intrauteriner bzw. postnataler Infektion - bakteriell oder viral bedingt - oder mit Atemnotsyndrom mehr dazu neigen, eine disseminierte intravaskuläre Koagulation zu bekommen - und damit verbunden auch einen Mangel an Thrombozyten - als gesunde Neugeborene. Diese Aussage trifft in dieser Arbeit für die Frühgeborenen mit der Bronchopneumonie und der Konjunktivitis zu, hingegen kann sie nicht bei den zwei Frühgeborenen mit Atemnotsyndrom bestätigt werden.

E) Thrombozytenzahl in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer:

Betrachtet man die Plättchenzahl in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer (Abb. 5 a), so erkennt man einen deutlichen Unterschied zwischen den gesunden und adaptationsgestörten Kindern. Während die gesunden Neugeborenen mit einer Schwangerschaftsdauer von weniger bzw. mehr als 36 Wochen beide Male hohe Werte und einen Anstieg dieser innerhalb der ersten fünf Tage aufzeigen, liegen die Werte der adaptationsgestörten Kinder alle darunter.

F) Thrombozytenzahl in Abhängigkeit von dem Geburtsgewicht:

Unterteilt man das Geburtsgewicht in eine Gruppe unter und in eine Gruppe über 1850 g, so sieht man, daß bei der ersten Gruppe kein wesentlicher Unterschied zwischen gesunden und adaptationsgestörten Frühgeborenen existiert , während in der zweiten Gruppe die Werte der adaptationsgestörten Kinder unter denen der gesunden liegen (Abb. 5 b).

G) Thrombozytenzahl in Abhängigkeit vom intrauterinen Wachstum:

Bezogen auf das intrauterine Wachstum ergibt sich, daß Kinder mit Gewichten unter der "10 percentile - Kurve" der "Colorado intrauterine growth charte" (LUBCHENKO, 1963) im Durchschnitt während der ersten fünf Lebenstage niedrigere Thrombozytenzahlen aufweisen als Kinder mit ungestörtem intrauterinem Wachstum (> 10 percentile-Kurve). Beide Gruppen zeigen jedoch eine relativ große Streuung der Individualwerte, sodaß die Unterschiede nicht signifikant sind (Abb. 5 c).

H) Thrombozytenzahl in Abhängigkeit von APGAR-Score, pH, pCO_2 und Bikarbonatdefizit:

Eine sichere Abhängigkeit der Thrombozytenzahlen am ersten Lebenstag von APGAR-Score, pH, pCO_2 und Bikarbonat-defizit (letzteres simultan gemessen) konnte nicht festgestellt werden (Abb. 6 a-d).

Zusammenfassung

Die Untersuchung der Thrombozytenzahlen bei 22 gesunden und adaptationsgestörten Frühgeborenen während der ersten drei Wochen ergab folgendes Resultat:

1) Im Kapillarblut finden sich um 2,1 % niedrigere Werte als in venösem Blut. Die Regression hat folgende Gleichung:
Venöser Thrombozytenwert/mm^3 Blut (Y) = 1,0067 * kapillärer Thrombozytenwert/mm^3 Blut (X) + 2856.

2) Die gesunden Frühgeborenen zeigen in den ersten Lebenstagen niedrige (1. Tag: $\bar{x}$=138546/mm^3, 2. Tag: $\bar{x}$=153809/mm^3), dann bis zum Ende der zweiten Woche ansteigende Werte und in der dritten Woche hohe Thrombozytenzahlen (10. bis 14. Tag: $\bar{x}$=379680/mm^3, 15. bis 21. Tag: $\bar{x}$=340669/mm^3 Blut).

3) Auf diesen Verlauf haben sowohl Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, intrauterines Wachstum, bedingt Zustand unter der Geburt, aber nicht Säure-Basen-Veränderungen einen Einfluß.

4) Die Werte adaptationsgestörter Neugeborener können von diesem Verhalten extrem abweichen. Bei zwei Kindern wurden die Thrombozytenzahlen mit dem klinischen Verlauf verglichen.

Anhang

Tabellen:

Tab. II : Anamnestische Angaben zu den gesunden Neugeborenen.
Tab. III: Anamnestische Angaben zu den adaptationsgestörten Neugeborenen.
Tab. IV : Fehlerbestimmung und Vergleich von venösen und kutanen Thrombozytenzahlen.
Tab. V : Thrombozytenzahlen von adaptationsgestörten Neugeborenen.
Tab. VI : Thrombozyten, Hämatokrit, pH-Wert, O_2-, CO_2-Partialdruck in arteriellem Blut und Bikarbonatdefizit bei 16 Neugeborenen vom ersten bis fünften Lebenstag.

Abbildungen:

Abb. 1: Vergleich von venösen und kutanen Thrombozytenzahlen.
Abb. 2: Thrombozytenzahlen von adaptationsgestörten Neugeborenen.
Abb. 3: Thrombozytenzahlen von adaptationsgestörten Neugeborenen.
Abb. 4: Vergleich der Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit mit denen von FOGEL bei gesunden Frühgeborenen.
Abb. 5: Abhängigkeit der Thrombozytenzahl von der Schwangerschaftsdauer (5a), dem Geburtsgewicht (5b) und dem intrauterinen Wachstum (5c).
Abb. 6: Abhängigkeit der Thrombozytenzahl von dem postpartalen APGAR-Wert (6a), dem pH-Wert (6b), dem CO_2-Partialdruck (6c) und dem Bikarbonatdefizit (6d).

Literatur

Erläuterungen zu den Abbildungen 2 - 6:

Getönte Fläche: Mittelwertkurve mit mittlerer Standardabweichung der Thrombozytenzahlen gesunder Neugeborener.

Weißer Kreis: Werte gesunder Frühgeborener.

Schwarzer Kreis: Werte adaptationsgestörter Frühgeborener.

Erläuterungen zu den Tabellen II, III, IV, V und VI:

Ziffern:

1 : Nummer des untersuchten Neugeborenen.
2 : Geburtsdatum.
3 : Errechneter Termin.
4 : Geburtsart und -lage.
5 : APGAR-Score post partum und in den nachfolgenden Minuten.
6 : Geburtsgewicht in Gramm (g).
7 : Geschlecht.
8 : Beginn der normalen Atmung nach x Minuten.
9 : Intubation (Kreißsaal).
10 : O_2-Gabe (Kreißsaal).
11 : Bikarbonat-Gabe (Kreißsaal).
12 : O_2-Gabe (%) und deren Dauer (d) (Frühgeborenenstation).
13 : Infusionsdauer (d) (Frühgeborenenstation).
14 : Entlassungsdatum.
15 : Schwangerschaftsdauer (in Wochen).
16 : Intrauterines Wachstum (LUBCHENKO).
17 : Klinischer Befund.

Abkürzungen:

I.HHL : I. Hinterhauptslage.
pp : post partum.
? : Keine Angaben.

n : Anzahl der Messungen.
$\bar{x}$: Mittelwert.
S_{xi} : Individualabweichung.
$S_{\bar{x}}$: Standardabweichung.

Tabelle II: Anamnestische Angaben zu den gesunden Neugeborenen.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1	7.5.69	9.6.69	spontan I.HHL	pp:6 15':10	2260	♀	15'	–	+	–	45% 5	2	4.6.69	35	10–90	
2	15.5.69	7.7.69	spontan I.HHL	pp:10	1900	♂	–	–	–	–	43% 7	3	27.6.69	33	10–90	
3	11.11.69	?	Hausent-bindung	?	2100	♂	–	–	–	–	42% 2	6	18.12.69	?	?	
4	12.11.69	13.11.69	spontan I.HHL	pp:9 30':10	3420	♂	–	–	–	–	? 1	2	19.11.69	40	10–90	
5	12.1.70	17.1.70	spontan I.HHL	pp:6	1640	♀	–	–	–	–	40% 8	7	18.2.70	39	10	
6	15.1.70	3.3.70	Kopf-lage	pp:8 5':10	1800	♂	–	–	–	–	50% 8	10	26.2.70	34	10–90	
7	15.1.70	3.3.70	Kopf-lage	pp:8 5':10	1670	♀	–	–	–	–	50% 6	8	26.2.70	34	10–90	Zwillinge
8	22.4.70	22.4.70	?	pp:9	2200	♂	–	–	–	–	? 3	3	29.5.70	40	10	
9	25.4.70	30.4.70	spontan I.HHL	pp:8	2400	♀	–	–	–	–	? ?	?	13.5.70	39	10	Nephropathie der Mutter
10	4.5.70	10.5.70	spontan I.HHL	pp:8	2320	♀	–	–	–	–	? 1	?	21.5.70	39	10	
11	4.5.70	27.5.70	tiefer Querstand	pp:10	1570	♂	–	–	–	–	40% 7	7	3.6.70	37	10	
12	27.5.70	10.6.70	Sectio caesarea	pp:7 10':8	2100	♂	–	–	–	5ml $NaHCO_3$	40% 1	5	18.6.70	38	10	Nephropathie der Mutter
13	1.7.70	14.8.70	spontan I.HHL	?	1940	♂	–	–	–	–	33% 6	40	13.8.70 (verlegt)	34	10–90	

Tabelle III: Anamnestische Angaben zu den adaptationsgestörten Neugeborenen.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
14	17.5.69	6.5.69	Sectio Deflexions-lage	pp:1 5':4,10':7,40':10	4100	♂	40'	+	+	3mval $NaHCO_3$	44% 5	5	3.5.69	42	90	primäre Apnoe
15	19.5.69	5.8.69	Sectio caesarea	pp:5	1150	♂	-	-	-	-	57% 3	3	23.5.69 (gestorben)	29	10-90	
16	7.6.69	29.6.69	Sectio caesarea	pp:4 5':6 8':9	2070	♂	1'	+	-	7 ml $NaHCO_3$	44% 6	3	1.7.69	37	10	protrahierte Apnoe
17	10.6.69	?	spontan I.HHL	pp:4 2':0 5':7,15':10	2600	♀	5'	+	-	10ml $NaHCO_3$	32% 2	4	10.2.70	?	?	Atrophie bei chronischer Enteritis
18	10.6.69	?	?	?	1260	♀	-	-	-	-	50% 20	13	6.10.69	?	?	retrolentale Fibroplasie, bakt. Konjunktivitis
19	20.6.69	4.8.69	Manual-hilfe	pp:10	1950	♂	-	-	-	-	45% 9	5	6.8.69	34	10-90	Atemnotsyndrom
20	20.6.69	5.10.69	spontan Schädel-lage	pp:3	850	♂	-	-	-	-	? ?	2	22.6.69 (gestorben)	26	10-90	
21	26.6.69	8.8.69	spontan Schädel-lage	pp:3 30':9	2250	♀	-	-	-	15mval $NaHCO_3$	54% 8	5	4.8.69	34	10-90	Atemnotsyndrom
22	12.11.69	3.1.70	spontan I.HHL	pp:10	1950	♀	-	-	-	-	35% 2	3	14.11.69 (gestorben)	33	10-90	Broncho-pneumonie

Tabelle IV: Fehlerbestimmung und Vergleich von venösen und kutanen Thrombozytenzahlen.

1) Mehrfachbestimmungen:

Gruppe a)	Gruppe b)
154500	221600
149900	306200
151700	265600
147700	202800
147400	236200
	272800
	221600
	251400
	248200
	271200
$n = 5$	$n = 10$
$\bar{x} = 150240$	$\bar{x} = 249760$
$S_{xi} = 2954$	$S_{xi} = 30563$
$S_{\bar{x}} = 1318$	$S_{\bar{x}} = 9670$

2) Vergleichsmessungen:

venös	: kutan	venös	: kutan
316800	352700	91900	54600
38400	33900	97700	87400
143700	138600	103400	95600
151600	159700	301400	272600
372100	398900	298700	283200
435700	499700	412300	398600
321200	339600	370200	380700
213100	254700	317200	350300
176300	211400	26100	19400
261500	230400	29300	21900
269300	246800	50300	39200
259600	259400	53600	51600
436700	356100	39900	34200
70100	69200	437500	397800
69900	81800	378100	353600
97300	32800	51800	54400
52700	53600	93700	83400

$n = 34$

$\bar{x}_{venös} = 201156$

$\bar{x}_{kutan} = 196994$

$S_{xi\ ven.} = 142452$

$S_{xi\ kut.} = 146502$

$S_{\bar{x}\ ven.} = 24410$

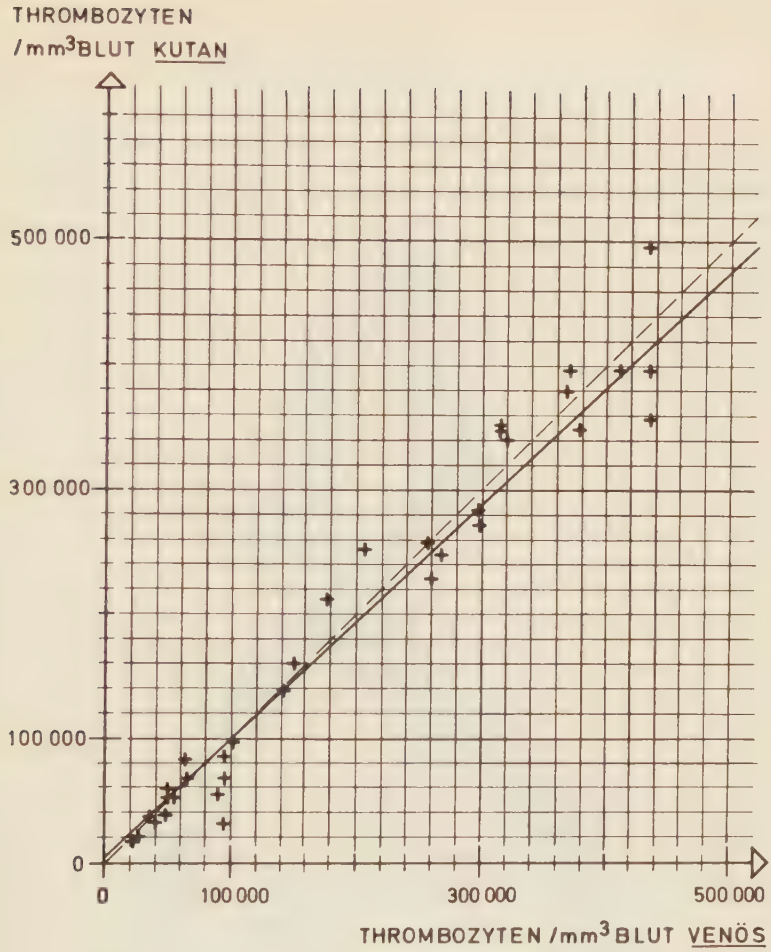
$S_{\bar{x}\ kut.} = 25500$

Tabelle V: Thrombozytenzahlen von adaptationsgestörten Neugeborenen.

Kind	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Tag									
1	26100	51800	94400	145500	205400	167500	121100	41600	88200
2	50300			93400	266100	101200	90500	106100	271100
3	53600	93700	116700	122100	287200	177100			15900
4									
5	39900		132300			87300		167300	
6									
7									
8						199500			
9					483300				
10									
11									
12				224500	138500	373800			
13	437500		406100						
14								275500	
15									
16			335500		155500			217200	
17	378100			249500					
18									
19									
20			316300		576200	392400			

Tabelle VI: Thrombozyten, Hämatokrit (Hkt), pH-Wert, O_2-CO_2-Partialdruck in arteriellem Blut und Bikarbonatdefizit (ΔHCO_3^-) bei 16 Neugeborenen vom 1. bis 5. Lebenstag.

Kind	Alter (d)	Thrombozyten ($/mm^3$ Blut)	Hkt (%)	pH	pO_2 (Torr)	pCO_2 (Torr)	ΔHCO_3^- (mÄq/l)
2	1	70100		7,43		33,5	+ 1
5	1	52400	70	7,49	74	35,8	- 1
	2			7,53	83,9	23,4	- 3
	5	24200		7,38	69,3	45,2	+ 7
8	1	117700	70	7,45		28,6	0
9	1	225500	59	7,43		26,3	- 2
10	1	82300	68	7,55	61,6	20,8	- 2
11	1	102500	65	7,47	135,0	25,2	- 1
12	1	100300	71	7,45	113,0	24,7	- 2
13	1	218300	56	7,29	30,6	35,7	- 3
	2	231500	60	7,39	27,5	43,0	+ 6
14	1	26100	72	7,45		20,5	- 6
15	1	51800		7,34	107,0	35,8	0
	2		65	7,47		32,6	+ 3
	3	93700		7,24		46,6	- 6
	4			7.17		42,8	- 12
16	1	94400	68	7,45		21,4	- 5
17	1	145500		7,33		27,6	- 5
19	1	167500	83	7,33	416,0	40,8	- 2
20	1	121100	64	7,34	199,0	38,2	0
	2	90500		7,01	28,1	65,0	- 16
21	1	41600	65	7,37		25,6	- 6
	2	106100		7,38		28,8	- 2
22	3	15900	52	7,20		53,7	- 5



——— : Y = 0,954 X - 5091

— — — — : Y = X

ABB. 1

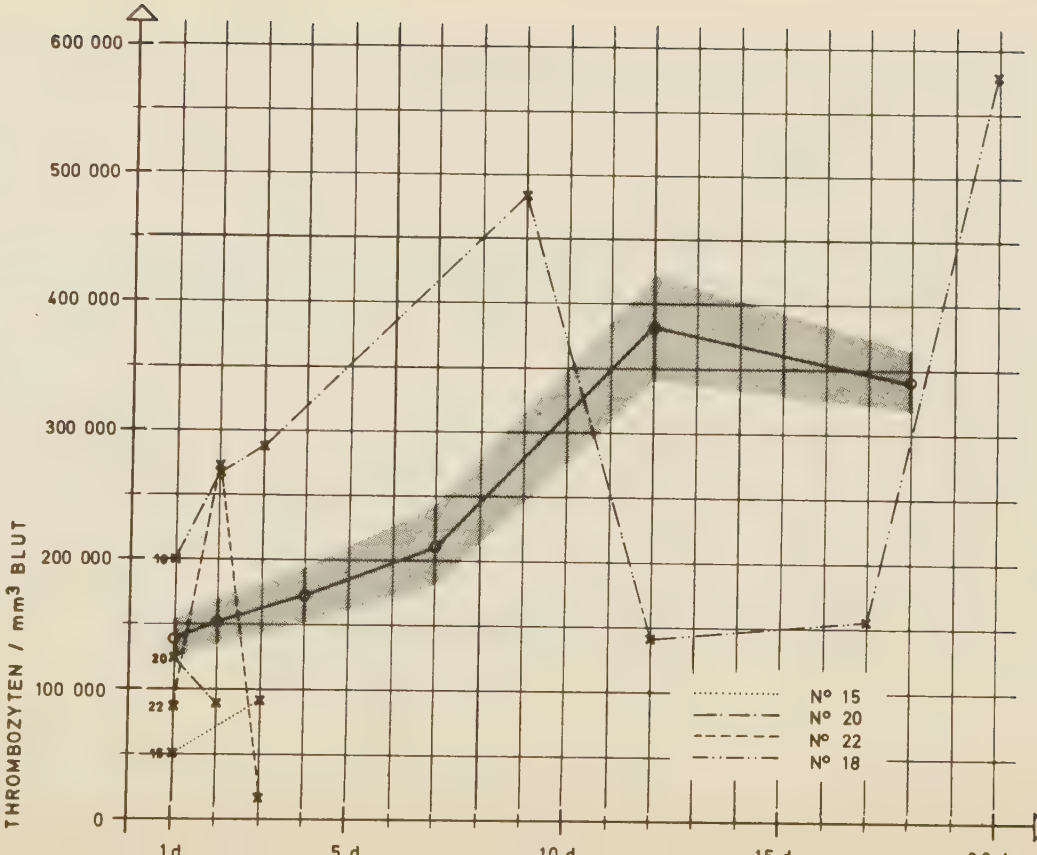

600 000
500 000
400 000
300 000
200 000
100 000
0
THROMBOZYTEN / mm³ BLUT
1 d
5 d
10 d
15 d
N° 15
N° 20
N° 22
N° 18

ABB.2

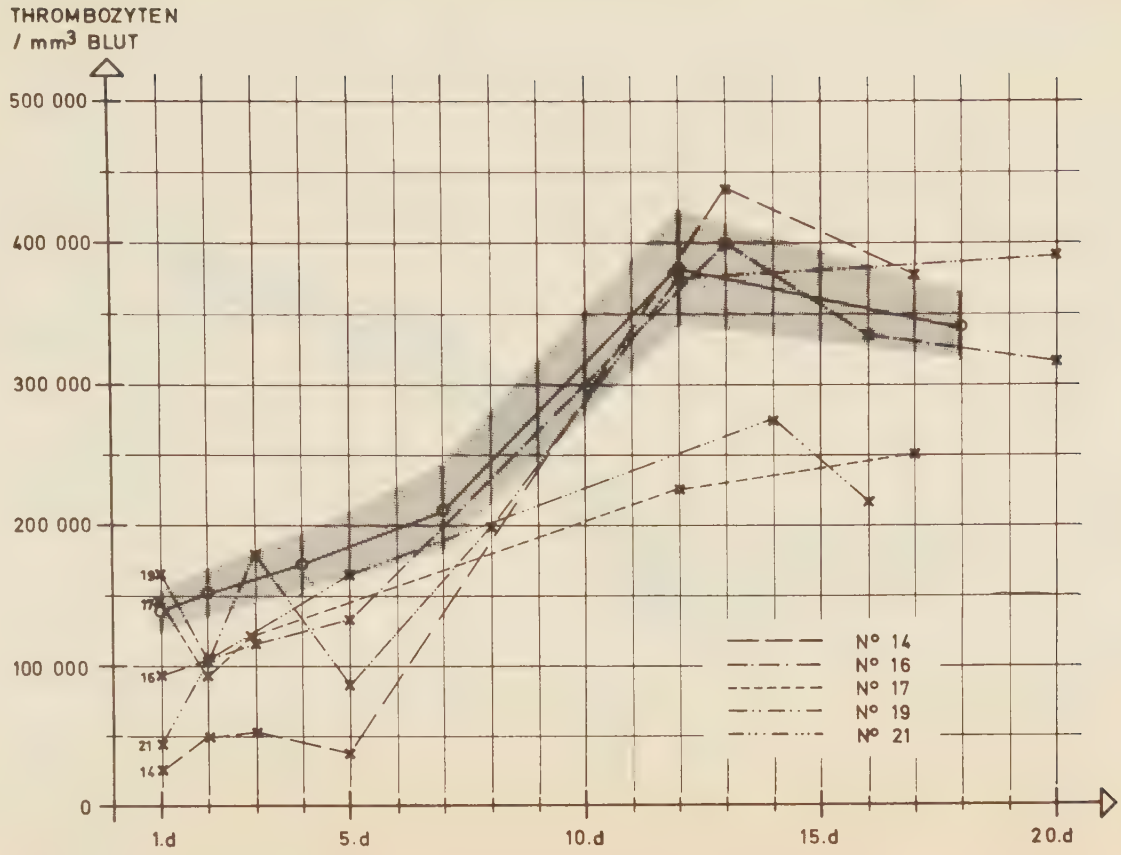

THROMBOZYTEN
/ mm³ BLUT
500 000
400 000
300 000
200 000
100 000
0
1.d
5.d
10.d
15.d
20.d
N° 14
N° 16
N° 17
N° 19
N° 21

ABB. 3

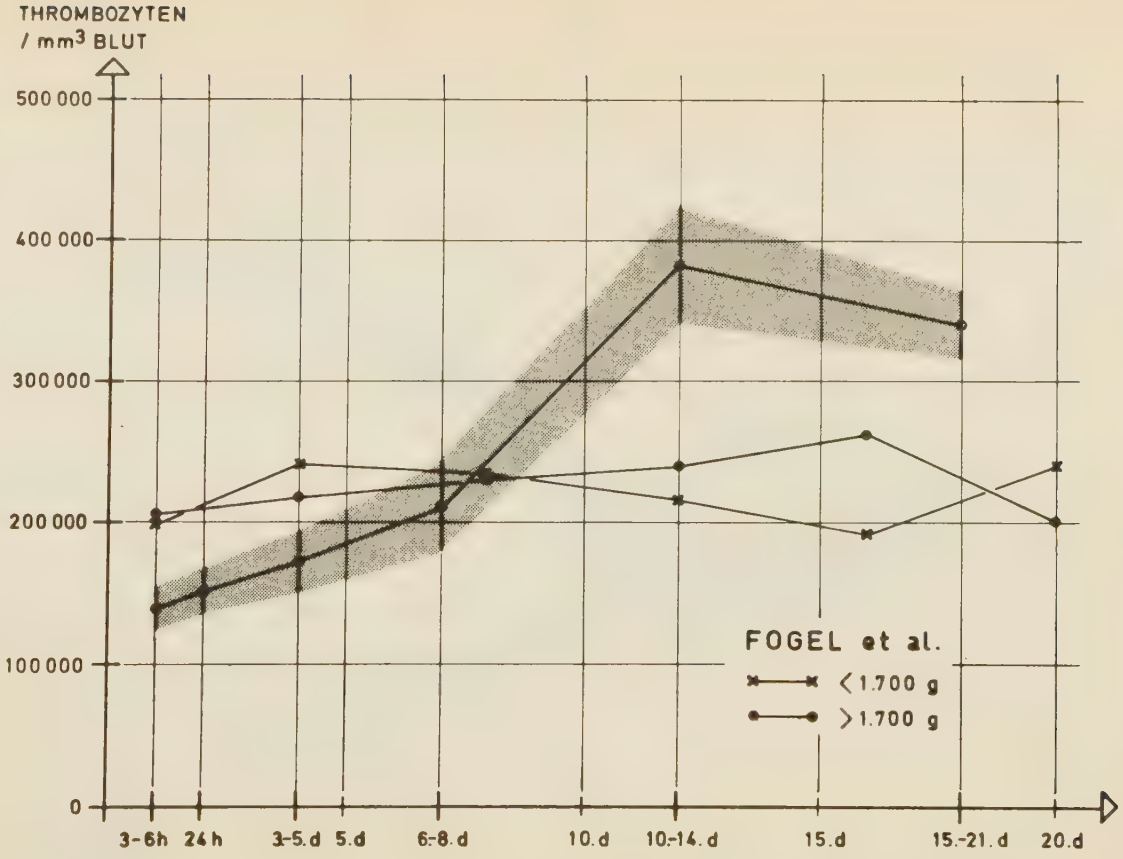
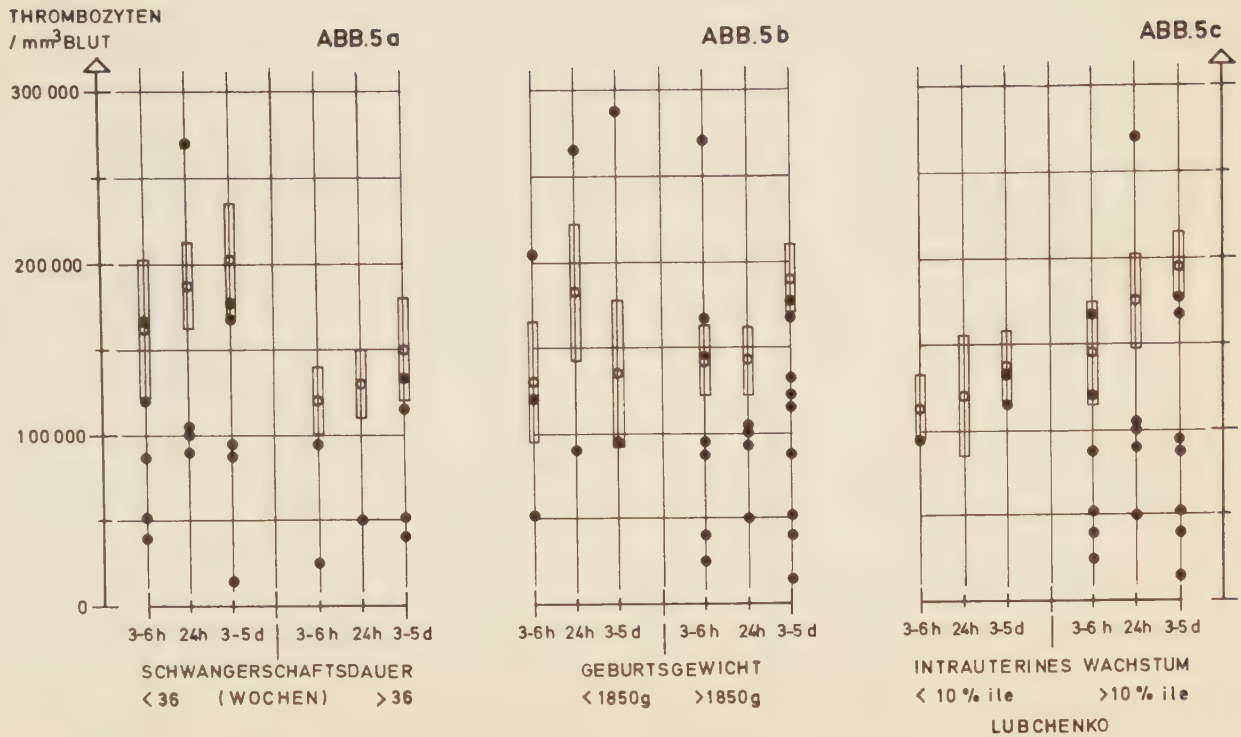

THROMBOZYTEN
/ mm3 BLUT
500 000
400 000
300 000
200 000
100 000
0
3-6h
24 h
3-5.d
5.d
6-8.d
10.d
10.-14.d
15.d
15.-21.d
20.d
FOGEL et al.
< 1.700 g
> 1.700 g

ABB. 4


THROMBOZYTEN
/ mm³BLUT
ABB.5a
300 000
200 000
100 000
0
3-6h 24h 3-5d | 3-6h 24h 3-5d
SCHWANGERSCHAFTSDAUER
< 36 (WOCHEN) > 36
ABB.5b
3-6h 24h 3-5d | 3-6h 24h 3-5d
GEBURTSGEWICHT
< 1850g >1850g
ABB.5c
3-6h 24h 3-5d | 3-6h 24h 3-5d
INTRAUTERINES WACHSTUM
< 10 % ile >10 % ile
LUBCHENKO

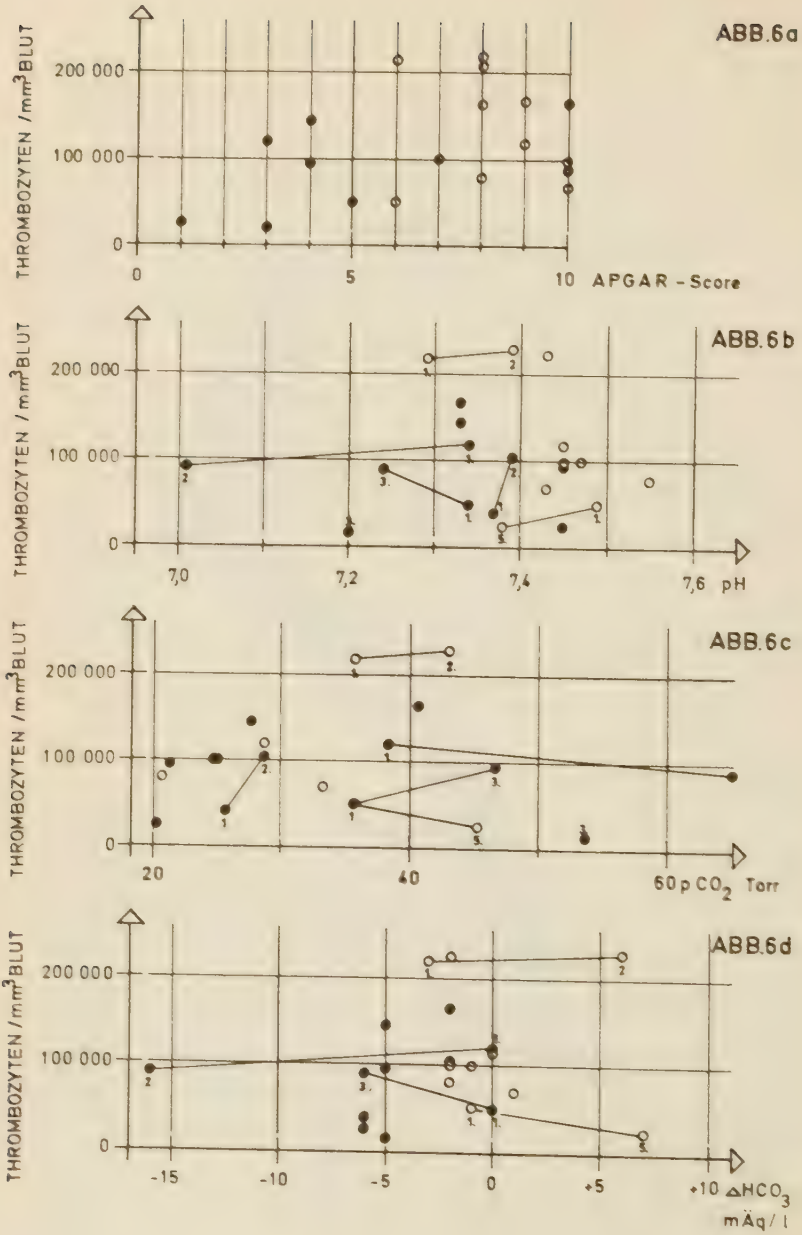


ABB.6a
THROMBOZYTEN /mm³BLUT
200 000
100 000
0
0
5
10 APGAR - Score
ABB.6b
THROMBOZYTEN /mm³BLUT
200 000
100 000
0
7,0
7,2
7,4
7,6 pH
ABB.6c
THROMBOZYTEN /mm³BLUT
200 000
100 000
0
20
40
60 p CO2 Torr
ABB.6d
THROMBOZYTEN /mm³BLUT
200 000
100 000
0
-15
-10
-5
0
+5
+10 ΔHCO3
mÄq/l

Literatur:

ABLIN, A.R., J.H. KUSHNER, A. MURPHY and C. ZIPPIN:
Platelet enumeration in the neonatal period.
Pediatrics 28: 822 (1961).

ARDITI, E.:
Coagulation thromboelastography.
Minerva pediat. 10: 350 (1958).

ARDITI, E. and G. ZEPPEGNO:
Considerations in platelet agglutinability in premature infants.
Minerva pediat. 11: 1059 (1959).

BEGEMANN, H.:
Klinische Hämatologie.
Stuttgart: Thieme (1970).

BEIS, L.:
The Novocaine method of counting thrombocytes in premature babies, in newborns and in young children.
Ann. Paediat. 194: 365 (1960).

BRECHER, G., M. SCHNEIDERMAN and E.P. CRONKITE:
Reproducibility and constancy of platelet counts.
Amer. J. Clin. Path. 23: 15 (1953).

FOGEL, B.G., D. ARIAS and F. KUNG:
Platelet counts in healthy premature infants.
J. Pediat. 73: 108 (1968).

GREBE, D., I. AUGUSTIN und H.-K. WELLMER:
Eine Methode zur Zählung von Thrombozyten im Blut mit einem automatischen Partikelzählgerät.
Blut 19: 202 (1969).

HATHAWAY, W.E., M.M. MULL and G.S. PECHET:
Disseminated intravascular coagulation in the newborn.
Pediatrics 43: 233 (1968).

HUGUES, I.:
Formations de caillots hémostatiques au cours de la perfusion du mésentère de lapin du sang humain.
Arch. int. Physiol. 67: 369 (1959).

KLEINE, N. und K. PLÖTNER:
Zählmethoden und Hb-Bestimmungen.
in: HEILMAYER, L. und A. HITTMAIR:
Handbuch der gesamten Hämatologie
2. Band, 2, Teil, 2. Halbband, S. 121.
München-Berlin: Urban&Schwarzenberg (1960).

LUBCHENKO, L.O., C. HANSMAN, M. DRESSLER and E. BOYD:
Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation.
Pediatrics 32: 793 (1963).

LÜSCHER, E.F.:
Platelets in hemostasis and thrombosis.
Brit. J. Haemat. 13: 1 (1967).

MC LEAN, S. and J.P. CAFFEY:
Blood platelets counts in infants and in young children.
Amer. J. Dis. Child. 30: 810 (1925).

MEDOFF, H.S.:
Platelet counts in premature infants.
J. Pediat. 64: 287 (1964).

MEISTER, E.:
Über die Zählung der Thrombozyten.
Z. ges. exper. Med. 108: 742 (1941).

MERRITT, K.K. and L.T. DAVIDSON:
The blood in infancy.
Amer. J. Dis. Child. 46: 990 (1933).

NACHTIGALL, C.:
Vergleichende Thrombozytenzählung.
Ärztl. Wschr. 11: 76 (1956).

ROSENTHAL, T.B.:
The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro.
J. Biol. Chem. 173: 25 (1948).

SEVERINGHAUS, J.W.:
Blood and other body fluids.
Washington, DC: Fed. Am. Soc. Exp. Biology 1961, p. 166.

SMITH, C.H.:
Blood diseases of infancy and childhood.
San Louis: C.V. Mosby Co., 2. Ed. (1966).

STAMM, H.:
Einführung in die Klinik der Fibrinolyse.
Basel-New York: S. Karger (1962).

TRANZER, J.P., M. DA PADA and A. PLETCHER:
Ultrastructural localisation of 5-hydroxytryptamine in blood platelet.
Nature (London) 212: 1574 (1966).

Lebenslauf

Am 26.7.1945 wurde ich als Sohn des Facharztes für Innere Medizin Dr. med. Johannes G. Hampe und seiner Ehefrau Helga, geb. Bartsch, in München geboren.

Nach fünf Jahren kam ich nach Berlin-Spandau, wo ich 1952 eingeschult wurde. Nach sechs Jahren Grundschulzeit (2o. und 15. Grundschule) besuchte ich die Lilly-Braun-Schule (Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges). Nach zwei Jahren entschied ich mich für den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zug. Im März 1965 legte ich an dieser Schule das Abitur ab. Im Sommer desselben Jahres begann ich das Medizinstudium in München, wo ich im Herbst 1966 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Frühjahr 1968 die Ärztliche Vorprüfung bestand. Im Frühjahr 1971 meldete ich mich zum Staatsexamen an der Universität München.